

Docket No. **29137.139.00-US****IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF:	Young Min KONG	GAU:	1615
SERIAL NO:	10/563,253	EXAMINER:	Suezu Y. Ellis
FILED:	January 4, 2006		
FOR:	SINTERED BIOACTIVE CERAMIC COMPOSITE IMPLANT AND PREPARATION THEREOF		

CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENT

Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450
 Alexandria, VA 22313-1450



SIR:

Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number [US App No], filed [US App Dt], is claimed pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §120**.

Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number --, filed September --, is claimed pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §119(e)**.

Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §119**, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

COUNTRY	APPLICATION NUMBER	MONTH/DAY/YEAR
KOREA	10-2004-0081110	October 11, 2004
KOREA	10-2005-0094798	October 10, 2005

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

are submitted herewith

will be submitted prior to payment of the Final Fee

were filed in prior application Serial No. filed

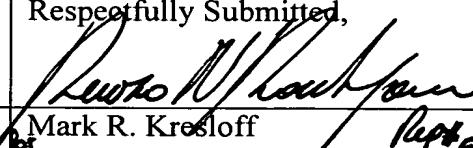
were submitted to the International Bureau in PCT Application Number. Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

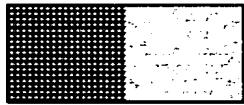
(A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and

(B) Application Serial No.(s)

are submitted herewith

Will be submitted prior to payment of the Final Fee

Date: July 15, 2008	Respectfully Submitted,  Mark R. Kresloff Registration No.: 42,766 <i>App 54824</i>
MCKENNA LONG & ALDRIDGE LLP 1900 K Street, N.W., Washington, D.C. 20006 Tel. (202) 496-7500 Fax. (202) 496-7756	



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출 원 번 호 : 10-2004-0081110

Application Number

출 원 년 월 일 : 2004년 10월 11일

Filing Date OCT 11, 2004

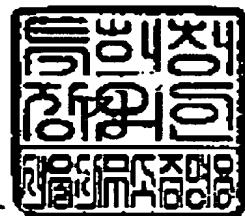
출 원 인 : 주식회사 엘지화학

Applicant(s) LG CHEM. LTD.

2008년 06 월 30 일

특 허 청

COMMISSIONER



◆ This certificate was issued by Korean Intellectual Property Office. Please confirm any forgery or alteration of the contents by an issue number or a barcode of the document below through the KIPONet- Online Issue of the Certificates' menu of Korean Intellectual Property Office homepage (www.kipo.go.kr). But please notice that the confirmation by the issue number is available only for 90 days.

출원번호: 10-2004-0081110

【서지사항】

【서류명】 특허출원서
【권리구분】 특허
【수신처】 특허청장
【참조번호】 0009
【제출일자】 2004.10.11
【국제특허분류】 C04B
【발명의 국문명칭】 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체 및 그 제조 방법
【발명의 영문명칭】 Sintered bioactive ceramic composite implant and preparation thereof

【출원인】

【명칭】 주식회사 엘지화학
【출원인코드】 1-2001-013456-3

【대리인】

【성명】 이영필
【대리인코드】 9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】 2004-054126-0

【발명자】

【성명의 국문표기】 공영민
【성명의 영문표기】 KONG, Young Min
【주민등록번호】 701125-1XXXXXX
【우편번호】 305-762
【주소】 대전 유성구 전민동 엑스포아파트 401-404
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 이응제

출원번호: 10-2004-0081110

【성명의 영문표기】 LEE, Eung Je
【주민등록번호】 760716-1XXXXXX
【우편번호】 139-200
【주소】 서울 노원구 상계동 765 (16/7)
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 최종식
【성명의 영문표기】 CHOI, Jong Sik
【주민등록번호】 661002-1XXXXXX
【우편번호】 305-728
【주소】 대전 유성구 전민동 세종아파트 109동 704호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김현이
【성명의 영문표기】 KIM, Hyoun Ee
【주민등록번호】 570918-1XXXXXX
【우편번호】 137-934
【주소】 서울 서초구 방배3동 대우아파트 1동 308호
【국적】 KR

【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다.

대리인

이영필 (인)

【수수료】

【기본출원료】	0	면	38,000	원
【가산출원료】	30	면	0	원
【우선권주장료】	0	건	0	원

출원번호: 10-2004-0081110

【심사청구료】 0 향 0 원

【합계】 38,000 원

출원번호: 10-2004-0081110

【요약서】

【요약】

본 발명은 강도가 뛰어나고 생체활성이 우수한 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체 및 그 제조 방법에 관한 것으로, 상기 복합체는 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말 및 아파타이트계 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하며, 하중을 받는 임플란트에 유용하다.

【대표도】

도 3

【명세서】

【발명의 명칭】

임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체 및 그 제조 방법{Sintered bioactive ceramic composite implant and preparation thereof}

【도면의 간단한 설명】

- <1> 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체에 사용된 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말의 투과 전자 현미경 사진이다.
- <2> 도 2는 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말의 형태를 설명하는 모식도이다.
- <3> 도 3은 본 발명의 실시예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체의 주사 전자 현미경 사진이다.
- <4> 도 4a는 본 발명의 실시예 및 비교예에 따른 임플란트용 세라믹 소결 복합체의 X-선 회절 분석을 나타내는 그래프이며,
- <5> 도 4b는 X-선 회절 분석을 토대로 한 히드록시아파타이트의 상분해 정도(phase decomposition)를 보여주는 그래프이다.
- <6> 도 5는 실시예 및 비교예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체의 히드록시아파타이트 함량에 따른 4점 굴곡 강도를 나타내는 그래프이다.
- <7> 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체 위에서 골모세포가 자라는 모습을 보여주는 주사 전자 현미경 사진이다.
- <8> 도 7은 본 발명의 실시예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체에서 배

출원번호: 10-2004-0081110

양된 골모세포의 증식률을 보여주는 그래프이다.

<9> 도 8은 본 발명의 실시예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체에서 배양된 골모세포의 분화를 보여주는 그래프이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<10> 본 발명은 세라믹 소결 복합체 및 그 제조 방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 아파타이트계 화합물과 비슷한 생체 활성을 유지하면서도 고강도 특성을 갖는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

<11> 인산칼슘계 화합물인 아파타이트(apatite)계 화합물은 척추동물의 뼈, 치아와 같은 여러 경조직(hard tissue)과 결정학적, 화학적으로 유사한 특성을 나타내므로, 생체 내에 이식될 경우 생체 조직과 강한 결합을 나타낸다. 이러한 아파타이트의 대표적인 예로는 히드록시아파타이트(hydroxyapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)가 널리 알려져 있다. 이러한 히드록시아파타이트의 생체활성(bioactivity)을 이용하여 인체 조직 중 손상된 치아 및 뼈를 대체하는 노력이 진행되어 왔다. 그러나 상기 히드록시아파타이트는 강도, 파괴인성 등의 역학 특성이 좋지 않은 단점이 있어, 칫솔뼈와 같이 하중을 받지 않는(non load-bearing) 부위로 제한 사용되고 있다. 따라서 생체활성이 뛰어난 히드록시아파타이트를 이용하여 하중을 받는(load-bearing) 생체활성 세라믹 임플란트로 사용하기 위하여 여러 가지 복합화가 시도되었다.

출원번호: 10-2004-0081110

<12> 히드록시아파타이트 복합체로는 금속 표면에 히드록시아파타이트 코팅층(coating layer)을 도포하여 금속 임플란트의 생체친화성을 높이려는 거시 복합체와, 히드록시아파타이트에 고강도의 2차상을 첨가하여 물성을 증진시키려는 미시 복합체로 나눌 수 있다. 그러나, 이러한 두가지 복합체 모두 하중을 받는 임플란트로 적용되기에는 여전히 문제점이 있다.

<13> 거시 복합체의 경우, 금속과 코팅층인 히드록시아파타이트 간의 물성 차이로 인한 코팅층의 박리현상과, 코팅공정에서의 열처리로 인한 금속의 물성 변화가 문제로 되고 있다.

<14> 한편, 미시 복합체의 경우에는 기지상(matrix phase)인 생체활성의 히드록시아파타이트와 생체불활성의 2차상(secondary phase) 물질의 접촉에 따른 분해반응이 복합체를 소결하는 공정에서 일어나게 되어, 생체활성의 히드록시아파타이트 기지상 대부분이 생체흡수성의 인산삼칼슘(tricalcium phosphate, $Ca_3(PO_4)_2$)으로 바뀌어 히드록시아파타이트 복합체의 생체활성이 떨어지고 이차상의 물성변화(저하)에 따른 역학특성의 심각한 감소가 일어난다. 이를 방지하기 위하여, 한국 등록특허 제294008호에서는 2차상과 기지상의 접촉 반응을 억제하고자 2차상의 표면에 장벽층을 게재하여 기지상인 히드록시아파타이트의 분해를 억제하면서 소결체의 밀도를 증진시켜 복합체의 역학 특성을 증진시키는 방법이 개시되어 있다. 이러한 방법을 통하여 제조된 생체 이식용 세라믹 소결 복합체는, 히드록시아파타이트에 비하여 3배 이상 증진된 역학 특성을 가지고 있지만, 최종적인 복합체의 역학 특성이 실제

출원번호: 10-2004-0081110

로 하중을 받는 임플란트로 응용되기에는 미약한 실정이다.

<15> 현재, 하중을 받는(load-bearing) 세라믹 임플란트로는 단일상의 지르코니아(zirconia, ZrO_2)와 알루미나(alumina, Al_2O_3)가 주로 사용되고 있으며, 지르코니아-알루미나 복합체도 개발되고 있다. 지르코니아와 알루미나는 고강도, 고인성의 세라믹스로 널리 이용되고 있으며, 인체에 삽입되었을 때 독성 반응을 일으키지 않는 생체불활성(bioinert)의 물질로 알려져 인체의 손상된 뼈 가운데 하중을 받는 (load-bearing) 무릎 뼈, 대퇴부의 인공 골두(femoral head)로 사용되고 있다. 이러한 생체불활성의 세라믹 재료들은 체내에서 주위 뼈와 화학적 결합을 유도할 수 없어서 기계적인 결합(mechanical locking)을 시키고 있다. 그러나 임플란트 시술 후에 하중이 가해지면 임플란트의 미세유동이 발생하여 주변조직과의 초기 고정성 확보에 큰 문제점이 있고, 인체의 섬유세포의 포획에 따른 임플란트의 느슨함(loosening)이 일어나 임플란트의 기능을 상실하는 경우가 종종 발생하고 있다. 따라서 이러한 고강도의 생체불활성 세라믹스를 임플란트로 사용하는 데 있어 인체 뼈와의 활성반응을 유도하는 것이 절실히 필요하다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<16> 따라서 본 발명이 이루고자 하는 첫번째 기술적 과제는, 강도가 뛰어나고 생체활성이 유지되어 이식 부위에서 초기 고정성이 확보되는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체를 제공하는 것이다.

<17> 본 발명이 이루고자 하는 두번째 기술적 과제는 상기와 같은 임플란트용 생체활성

출원번호: 10-2004-0081110

세라믹 소결 복합체의 제조 방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성】

<18> 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명에서는 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말; 및 아파타이트계 화합물을 포함하는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체를 제공한다.

<19> 본 발명에 따른 한 구현예에서 상기 아파타이트계 화합물은 히드록시아파타이트, 카보네이트아파타이트, 플루오르아파타이트, 옥시아파타이트, 플루오르히드록시아파타이트, Sr-도핑된 히드록시아파타이트, Mg-도핑된 히드록시아파타이트, 및 Si-도핑된 히드록시아파타이트로 이루어지는 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다.

<20> 본 발명에 따른 다른 구현예에서 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말은 50 내지 99부피%의 양으로 존재할 수 있다.

<21> 본 발명에 따른 또 다른 구현예에서 상기 아파타이트계 화합물은 1 내지 50부피%의 양으로 존재할 수 있다.

<22> 본 발명에 따른 또 다른 구현예에서 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말 중 지르코니아가 50 내지 99 부피%일 수 있다.

<23> 또한 본 발명에서는 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말을 제조하는 단계;

<24> 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말에 아파타이트계 화합물을 혼합하는 단계;

<25> 상기 얻은 혼합물을 소결하는 단계를 포함하는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결

출원번호: 10-2004-0081110

복합체의 제조 방법을 제공한다.

<26> 본 발명에 따른 한 구현예에서 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말 50 내지 99부피%와 아파타이트계 화합물 1 내지 50부피%를 혼합할 수 있다.

<27> 본 발명에 따른 다른 구현예에서 지르코니아 50 내지 99 부피%를 사용하여 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말을 제조할 수 있다.

<28> 이하 본 발명에 대하여 보다 상세히 설명한다.

<29> 본 발명의 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체는 고강도의 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말 및 아파타이트계 화합물을 포함하는 것을 특징으로 한다.

<30> 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말 중, 지르코니아의 조성비는 50 내지 99 부피%일 수 있다. 50 부피%보다 작으면 강도특성이 낮고 99 부피%를 초과하면 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말의 형태가 퇴색된다.

<31> 아파타이트계 화합물은 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말과 접촉하고 있으며, 상기 복합체의 생체활성을 증진시키는 역할을 한다. 상기 아파타이트계 화합물은 상기 복합체에 1 내지 50 부피%의 양으로 첨가된다. 50 부피%보다 많으면 생체 활성 세라믹 복합체의 강도 특성이 낮아진다.

<32> 상기 아파타이트계 화합물은 하기 화학식 1로 표현될 수 있다:

<33> [화학식 1]

<34> $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Z}_m$

<35> 상기 화학식에서,

출원번호: 10-2004-0081110

<36> Z는 OH, CO₃, F 또는 F_x(OH)_{1-x} (0 < x < 1) 등을 의미하고, m은 원자가를 만족하는 수, 예컨대, 1 또는 2 등을 의미한다. 예를 들어, 히드록시아파타이트는 Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂로 표현될 수 있다. 특히, 히드록시아파타이트는 생체 내에 이식될 경우에 주변 뼈 조직과 강한 화학적 결합을 이루는 생체 활성을 지니고 있다.

<37> 아파타이트계 화합물로는 히드록시아파타이트 뿐만 아니라 카보네이트아파타이트 (carbonate apatite), 플루오르아파타이트(fluorapatite), 플루오르히드록시아파타이트(fluor-hydroxy apatite), 옥시아파타이트 (oxyapatite), Sr-도핑된 히드록시아파타이트, Mg-도핑된 히드록시아파타이트, Si-도핑된 히드록시아파타이트, 이들의 혼합물 또는 소결 공정 등에 의해서 아파타이트로 전환될 수 있는 물질, 즉, 아파타이트 전구물질(apatite precursor) 등을 사용할 수 있다.

<38> 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말은 본 출원인의 대한민국특허출원 제2004-80356호에 상세히 기재되어 있는 것이다. 즉, 10 내지 50 nm 크기의 지르코니아 입자 및 10 내지 100 nm 크기의 알루미나 입자를 포함하는 것을 특징으로 한다.

<39> 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말은 이트리아 입자를 추가로 포함할 수 있다.

<40> 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말은 그 분말의 입자 크기가 나노 크기로 작으며 복합체로 되어 있어, 아파타이트계 화합물과 접촉 시 발생하는 분해반응을 조절할 수 있다.

출원번호: 10-2004-0081110

<41> 일반적인 방법으로 아파타이트계 화합물과 지르코니아를 혼합하여 소결체를 만들게 되면, 아파타이트계 화합물과 지르코니아의 계면반응으로 인하여 첨가한 생체활성의 아파타이트계 화합물이 생체흡수성의 인산삼칼슘(tricalcium phosphate, $Ca_3(PO_4)_2$)으로 모두 전이되어 목적한 바의 생체 활성을 기대할 수 없을 뿐 아니라, 아파타이트계 화합물의 분해반응으로 인하여 복합체의 소결 밀도가 낮아지고, 반응의 부산물인 산화칼슘(CaO)이 지르코니아의 상전이(phase transformation)를 유발시켜 역학적 물성이 저하된다.

<42> 그러나, 본 발명에서와 같이 상기 나노 크기의 지르코니아 입자와 나노 크기의 알루미나 입자가 복합화 된 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말의 경우에는 같은 조성의 단순 혼합된 지르코니아/알루미나 혼합 분말에 비하여, 아파타이트계 화합물과 자유롭게 접촉할 수 있는 지르코니아 결정 입자의 표면적이 줄어들게 되어 아파타이트계 화합물의 분해반응이 감소된다. 또한, 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말은 소결 과정에서 지르코니아와 알루미나의 입자 성장을 억제하여 소결체의 강도를 증진시키는 효과도 있다.

<43> 최적의 강도 특성을 가지는 지르코니아-알루미나 소결 복합체를 위한 나노 복합체 분말의 조성은 지르코니아 72.5 부피 % -알루미나 27.5 부피%이다.

<44> 이와 같은 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말은 상기 생체활성 세라믹 소결 복합체에서 약 50 부피% 내지 99 부피%, 바람직하게는 약 60 내지 90 부피% 일 수 있다. 이에 대해 상기 아파타이트계 화합물은 상기 복합체에 약 1 내지 50 부피%, 첨

출원번호: 10-2004-0081110

가된다. 바람직하게는 약 10 내지 40 부피%일 수 있다.

<45> 상기 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체 중 아파타이트계 화합물과 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말 간의 제한된 제면반응으로 인하여 생체활성의 아파타이트계 화합물과 생체흡수성의 인산삼칼슘이 적당량 공존하게 되어, 골모세포가 아파타이트계 화합물에 반응하여 신생골을 만들어 낼 때 생체흡수성의 인산삼칼슘이 신생골의 무기질 성분을 공급해 주는 역할을 하게 된다는데 또 다른 특징이 있다. 이로써 단일상의 아파타이트계 화합물이나, 단일상의 인산삼칼슘에 비해 월등히 우수한 생체반응성을 나타내는 2상 인산칼슘 (biphasic calcium phosphate: BCP)으로 되는 것이다.

<46> 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체에서 아파타이트계 화합물중 0.1 내지 60 부피부가 인산삼칼슘으로 전환된 것이 바람직하다.

<47> 상기와 같은 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체는 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말을 제조하는 단계; 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말에 아파타이트계 화합물을 혼합하는 단계; 및 상기 얻은 혼합물을 소결하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된다.

<48> 상기 지르코니아 알루미나-나노 복합체 분말은 다가 알코올과 카르복실산의 혼합 용액과, 지르코늄염과 알루미늄염의 혼합 수용액을 혼합하는 단계;

<49> 상기 혼합물을 100 내지 300°C로 가열하여 지르코니아와 알루미나의 금속 성분 이온이 포획된 폴리머 망상 구조를 형성하는 단계; 및

출원번호: 10-2004-0081110

<50> 상기 결과물을 400 내지 1000°C에서 하소하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된다.

<51> 다가 알코올과 카르복실산의 혼합 용액은 지르코늄염과 알루미늄염의 혼합 수용액 존재하에 폴리에스테르를 형성하여 폴리머 망상 구조를 구성하게 된다.

<52> 상기 다가 알코올로는 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 헥실렌글리콜, 부틸렌글리콜, 글리세롤, 히드로퀴논 (p-디옥시벤젠), 카테콜 (1,2-디히드록시벤젠), 레조르시놀 (레조르신 또는 1,3-디옥시벤젠), 피로갈룰 (1,2,3-트리히드록시벤젠), 5-히드록시메틸레조르시놀 (3,5-디히드록시벤질 알코올), 플로로글루시놀 (1,3,5-트리히드록시 벤젠) 또는 디히드록시바이페놀이 사용될 수 있으며, 그 중에서 에틸렌글리콜이 가장 바람직하다.

<53> 상기 카르복실산으로는 시트르산, 벤젠트리카르복실산, 시클로펜타테트라카르복실산, 아디프산 (1,4-부탄디카르복시산), 말레산 (1,2-에틸렌디카르복시산), 옥살산 (수산), 숙신산, 타르타르산 (디옥시숙신산), 메사콘산 (메틸푸마르산), 글루타르산 (n-피로타르타르산), 말론산, 글리콜산, 말산 (사과산), 젖산, 글루콘산, 푸마르산, 프탈산 (o-벤젠디카르복시산), 이소프탈산 (m-벤젠디카르복시산), 테레프탈산, m-히드록시벤조산, p-히드록시벤조산, 살리실산 (o-히드록시벤조산), 이타콘산 (메틸렌숙신산), 시트라콘산, 아코니트산, 갈릭산, 히드록시에틸에틸렌디아민트리아세트산 (HEDTA), 에틸렌글리콜테트라아세트산 (EGTA), 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) 또는 에텔렌디아민테트라피온산이 사용될 수 있으며, 그 중에서 시트르

출원번호: 10-2004-0081110
산이 가장 바람직하다.

<54> 상기 다가 알코올과 카르복실산의 중량비는 20 : 80 내지 90 : 10이 바람직하다. 상기 범위를 벗어나 다가 알코올이 너무 적거나 많으면 금속 이온을 트랩할 수 있는 폴리머 망상 구조가 되지 못한다.

<55> 상기 지르코늄염과 알루미늄염은 염화물, 질산화물 또는 수산화물일 수 있다.

<56> 상기 다가 알코올과 카르복실산의 혼합 용액은 지르코늄염과 알루미늄염으로부터 생성되는 지르코니아-알루미나 분말에 대하여 중량비로 1:1 내지 1:99.99의 양으로 첨가될 수 있다.

<57> 상기 다가 알코올과 카르복실산의 혼합 용액이 상기 범위를 벗어나 너무 적으면 원하는 지르코니아-알루미나 나노복합체 분말을 형성할 수 없다.

<58> 상기 지르코늄염과 알루미늄염의 혼합 수용액에는 이트륨염이 추가로 포함될 수 있다.

<59> 상기 폴리머 망은 폴리머 망형성제(network former)와 금속 양이온 망수식제(network modifier)로 구성된다. 망수식제로서 금속 이온은 폴리머 망을 통해 원자 크기로 균질하게 분포된다. 이러한 구조는 후속하는 금속 산화물을 형성 공정동안 넓은 범위에 걸쳐 확산이 일어날 필요가 없으며, 비교적 낮은 온도에서 엄밀한 화학량론의 균질한 단일상의 금속 산화물을 형성하도록 한다.

<60> 본 발명에 따른 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말을 형성하기 위하여

출원번호: 10-2004-0081110

지르코늄과 알루미늄은 금속 이온으로서 폴리머 망에 도입된다. 지르코늄과 알루미늄 이온은 폴리머 망에 분포하게 되어 후속하는 열처리동안 지르코니아와 알루미나의 나노 크기 복합체 분말을 형성하게 된다. 지르코니아와 알루미나는 서로 고용이 되지 않아 단일 화합물을 형성할 가능성이 거의 없기 때문에, 지르코늄과 알루미늄 이온이 폴리머 망 내에서 긴밀하게 접촉하면 후속 열처리 동안 나노 크기의 복합체 분말을 형성하는 것이 가능하다. 이 방법에서 분말의 특성은, 금속 산화물에 대한 폴리머의 중량비가 증가함에 따라 응집된 분말 혼합물에서 나노 복합체 분말로 변화한다.

<61> 폴리머가 금속 이온 용액에 첨가되지 않는 경우는 지르코니아와 알루미나 입자가 별도로 침전한다. 상기 분말은 지르코니아와 알루미나의 미크론 크기의 혼합물로 구성된다. 지르코니아 입자의 크기는 100 내지 200 nm의 크기인 반면, 알루미나 입자는 더 응집되어 있어 약 500 nm의 크기를 가진다. 지르코니아 입자는 정방정상을 가지고, 알루미나 입자는 1차 입자의 매우 응집된 혼합물을 형성한다.

<62> 폴리머 전구물질 즉, 카르복실산과 다가 알코올의 혼합 용액을 첨가하게 되면 상기 분말의 특성은 금속 산화물(지르코니아, 알루미나) 혼합물 분말에서 나노 복합체 분말로 변화한다. 각 입자는 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말을 형성하기 시작하고, 알루미나/지르코니아 응집체는 관찰되지 않는다. 모든 입자는 100 내지 200 nm의 클러스터이다. 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말은 약 10 내지 50 nm 크기의 나노 결정성 지르코니아를 함유한다. 금속 공급원(금속염 수용액)에 폴리머가 첨가되면 폴리머 망이 해리된 카르복시기내에 금속 이온을 포획하

출원번호: 10-2004-0081110

게 되어 금속 이온이 동일한 이웃에 있도록 한다. 후속 열처리 동안 폴리머 겔 망내에 다수의 지르코니아 성장핵이 있고, 지르코니아는 나노 크기의 입자로 먼저 성장하면서 상대적으로 고온에서 산화되는 알루미나와 분자 수준에서 잘 혼합되어 나노 입자의 복합체를 형성하게 된다.

<63> 지르코니아와 알루미나가 포획된 폴리머 망구조의 결과물을 400 내지 1000 °C 온도에서 하소함으로써 폴리머가 제거되고 나노 복합체 분말을 형성하게 된다.

<64> 상기와 같이 제조된 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말에 아파타이트계 화합물을 혼합한다.

<65> 이 때 아파타이트계 화합물은 히드록시아파타이트, 옥시아파타이트, 플루오르아파타이트, 카보네이트아파타이트, 플루오르히드록시아파타이트, Sr-도핑된 히드록시아파타이트, Mg-도핑된 히드록시아파타이트, Si-도핑된 히드록시아파타이트 및 이의 전구물질로 이루어지는 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다. 여기서 아파타이트 전구물질이라 함은 소결 후 아파타이트로 전환될 수 있는 물질을 의미하며, 예를 들면 옥타칼슘 포스페이트(octacalcium phosphate), 아모퍼스 칼슘 포스페이트(amorphous calcium phosphate) 등이 있다.

<66> 상기 얻은 혼합물을 소결함으로써 세라믹 소결 복합체가 형성된다.

<67> 이 때의 조건은, 아르곤 가스를 흘려주면서 1300 내지 1400 °C의 온도에서 30 MPa의 압력으로 1시간 내지 3시간 가압소결한다.

<68> 이하 실시예를 통하여 본 발명을 자세히 설명할 것이나, 본 발명의 범위가 하기 실

출원번호: 10-2004-0081110
시예에 한정되는 것은 아니다.

<69> 실시예

<70> 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말의 제조

<71> 금속 염화물을 양이온 공급원으로 사용하고, 시트르산 일수화물과 에틸렌 글리콜을 폴리머 매트릭스로 사용하였다.

<72> 알루미늄 클로라이드 6수화물($AlCl_3 \cdot 6H_2O$), 지르코늄 클로라이드 옥사이드 8수화물($ZrCl_2O \circ 8H_2O$), 이트륨 클로라이드 6수화물($YCl_3 \cdot 6H_2O$, Aldrich Chemical Co. Inc., Milwaukee, WI, USA), 시트르산 1수화물($C_6H_8O \cdot 7H_2O$, CAM) 및 에틸렌글리콜($C_2H_6O_2$, EG)을 출발물질로 사용하였다. 이트륨클로라이드 6수화물을 제외하고는 동일한 공급처에서 구입하였다(Kanto Chemical Co. Inc., Tokyo, Japan).

<73> Zr과 Y 공급 용액의 화학량론적 혼합물(ZrO_2 에 3몰% Y_2O_3 도핑)과 Al 공급 용액을 출발 물질로 사용하였다. 폴리머 매트릭스는 60중량%의 CAM과 40중량%의 EG로 구성되고, 첨가되는 폴리머의 총량은 상기 금속산화물 10중량부에 대하여 90중량부였으며, 지르코니아에 대한 알루미나의 비율은 1 : 0.25 중량비였다.

<74> 상기 금속 공급원을 CAM-EG 용액과 혼합한 후, 생성된 혼합물을 130 °C로 가열하여 CAM과 EG 간의 에스테르화를 촉진하였다. 용액이 농축됨에 따라 매우 점성으로 되었으며, 용액의 색은 무색에서 황색으로, 그런 다음 갈색으로 변하였다. 마지막으로 생성된 젤을 건조시키고, 분쇄하고, 200 내지 1000 °C의 범위에서 하소

출원번호: 10-2004-0081110

하였다. 하소 분말의 상은 X-선 회절 분석기(M18XHF, Mac Science, Yokohama, Japan)로 분석하였다. 또한 상기 분말을 TEM으로 분석하여 나노 복합체 분말의 형성을 점검하였다.

<75> 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체의 제조

<76> 상기 제조한 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말 60 ~ 90 부피%와 히드록시아파타이트(Alfa Aesar Co., MA, USA) 10 ~ 40 부피%를 혼합한 다음 볼밀링 후 건조하여 체로 걸렀다. 상기 얻어진 분말을 그래파이트 몰드에 넣은 후 낮은 압력으로 성형 후, Ar을 흘려주면서 30 MPa의 압력으로 1400 °C의 온도로 1시간 가압소결(hot pressing) 하였다.

<77> 비교예

<78> 지르코니아-알루미나가 단순 혼합된 세라믹 복합체의 제조

<79> 300 nm 크기의 상용 지르코니아 분말과 알루미나 분말을 단순히 혼합한 다음 여기에 히드록시아파타이트를 상기 실시예에서와 같은 양만큼 첨가하여 혼합한 다음 볼밀링 후 건조하여 체로 걸렀다. 상기 얻어진 분말을 동일한 조건에서 가압소결하였다.

<80> 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체에서, 기상으로 사용된 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말의 투과 전자 현미경 사진

출원번호: 10-2004-0081110

이다. 도 1을 살펴보면 약 100 nm 크기의 복합체 분말 내에 약 10 nm 크기의 검은 지르코니아 입자가 잘 분산되어 있음을 알 수 있다. 알루미나 입자는 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말의 기지상처럼 보인다.

<81> 도 2는 지르코니아-알루미나 나노복합체 분말과 지르코니아-알루미나 혼합 분말의 구조상 차이를 개략적으로 도시한 것이다.

<82> 구체적으로 설명하면, 도 2a는 실시예에 사용된 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말로, 약 100 nm 크기의 입자 내에 검은 색의 지르코니아와 흰 색의 알루미나가 일정 조성비로 균일하게 존재한다. 상기 나노 복합체 분말에서는, 표면에 존재하게 되는 나노 크기의 지르코니아 미소 결정립 (crystallite)은 복합체 분말에 존재하는 전체 지르코니아 조성 (72.5 부피%)에 비하여 적은 양만 존재하므로, 히드록시아파타이트와 복합체를 형성할 경우 접촉 면적이 줄어들어 기지상의 분해를 억제할 수 있다. 이에 비해, 단순 혼합 분말을 이용하는 비교예의 경우에는 도 2b에서 도식적으로 나타낸 바와 같이, 기지상인 300 nm 내외의 지르코니아 분말이 자유롭게 히드록시아파타이트와 접촉할 수 있어, 나노 복합체 분말에 비해 월등히 많은 양의 지르코니아가 히드록시아파타이트와 반응을 하게 된다.

<83> 도 3은 본 발명의 실시예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체의 주사 전자 현미경 사진이다. 이는 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말과 상기의 히드록시아파타이트로 이루어진 복합체의 미세조직을 나타낸다. 밝은 색의 작은 입자는 지르코니아, 짙은 색의 길쭉하고 작은 입자는 알루미나, 둥글고 큰 입자는 히드록시아파타이트(HA)를 나타낸다. 소결체 내에 미세 기공이 적어 소결 밀도가 높

출원번호: 10-2004-0081110

음을 알 수 있고, 각 성분의 입자들이 균일하게 분포되어 있음을 알 수 있다.

<84> 도 4a와 4b는 본 발명의 실시예 및 비교예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체의 X-선 회절 분석 결과 및 그를 토대로 한 히드록시아파타이트의 분해(HA decomposition)를 나타낸 그래프이다.

<85> 구체적으로, 도 4a에서 (pure ZA)는 히드록시아파타이트가 첨가되지 않은 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말을 소결한 경우, (10HA)는 히드록시아파타이트가 10부피% 첨가된 복합체, (30HA)는 히드록시아파타이트가 30 부피% 첨가된 복합체의 회절 패턴이다. 히드록시아파타이트가 첨가되지 않은 지르코니아-알루미나 나노 복합체에서는 단사정이나 입방정이 없는 정방정의 지르코니아(t-Z)와 함께 알루미나(A) 상(phase)이 검출되었다. 히드록시아파타이트가 첨가됨에 따라, 상기 복합체의 회절 패턴에는 상기의 정방정 지르코니아, 알루미나 상과 함께 히드록시아파타이트(●), 인산삼칼슘(◆)의 회절 피크(peak)가 관찰된다. 히드록시아파타이트의 첨가량이 증가함에 따라서 인산삼칼슘의 존재비율이 조금 증가하는 양상을 보이지만, 전체적으로 볼 때 생체활성 세라믹 복합체 내에서 생체활성의 히드록시아파타이트와 생체흡수성의 인산삼칼슘이 거의 비슷하게 존재하여 최적의 생체활성을 나타내는 2상 인산칼슘(biphasic calcium phosphate: BCP)으로 존재함을 알 수 있다.

<86> 상기 X-선 회절 패턴에서 회절 피크의 강도(intensity)로부터, 상기 생체활성 세라믹 복합체내의 히드록시아파타이트의 첨가량에 따른 인산삼칼슘의 생성량 (또는 히드록시아파타이트 분해량)을 계산하여 도 4b에 개략적으로 나타내었다. 히드록시아파타이트가 10 부피% 첨가되었을 경우 인산삼칼슘은 약 37% 정도 생성되며, 히드

출원번호: 10-2004-0081110

록시아파타이트가 20 내지 30 부피% 가량 첨가되면 인산삼칼슘의 약 50% 정도 상기 복합체 내에 존재한다. 히드록시아파타이트의 첨가량이 40 부피%가 되면, 히드록시아파타이트의 약 60 %가 인산삼칼슘으로 전이를 한다.

<87> 도 5는 실시예 및 비교예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체의 4점 곡강도를 개략적으로 나타내는 그래프이다.

<88> 구체적으로, 본 발명의 실시예의 임플란트용 생체활성 소결 세라믹 복합체와 비교 예의 지르코니아와 알루미나의 단순 혼합물을 사용한 소결 복합체의 기계적 강도를 측정하였다. 도 5에서 보는 바와 같이, 히드록시아파타이트가 첨가됨에 따라 지르코니아-알루미나 소결 복합체의 강도는 감소하는 경향을 보인다. 그러나 단순 혼합한 지르코니아-알루미나 분말을 기지상으로 사용하는 경우가, 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말을 기지상으로 사용한 경우보다 세라믹 소결 복합체의 강도 저하가 현저하였다. 이것은 도 2에서 나타낸 분말의 모식도를 통한 설명과 일치한다.

<89> 도 6은, 본 발명의 실시예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체에서 배양된 골모세포를 나타내는 주사 전자 현미경 사진이다. 이는 인간의 뼈세포를 생성시키는 골모세포(osteoblast)를 사용하여 상기 소결 복합체의 생체활성을 평가하고자 배양실험을 한 결과로, 사진에서 보듯이 골모세포가 상기 복합체 위에서 잘 자라고 있음을 알 수 있다.

<90> 도 7과 8은 본 발명의 실시예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체의 증진된 생체활성을 설명하기 위해서 개략적으로 도시한 도면들이다.

출원번호: 10-2004-0081110

<91> 출원번호: 10-2004-0081110
도 7은 본 발명의 실시예에 따른 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체에서 배양된 골모세포의 증식률을 보여주는 그래프이다.

<92> 구체적으로, 상기 생체활성 세라믹 소결 복합체에서 히드록시아파타이트의 함량이 증가함에 따라서 골모세포의 증식이 활발해짐을 나타낸다. 이는, 골모세포가 생체불활성 세라믹인 지르코니아-알루미나 소결 복합체에 비하여 생체활성 세라믹에 더 잘 자라는 것을 보여주는 것으로, 특히, 히드록시아파타이트가 40 부피% 첨가되었을 경우에는 단일상의 히드록시아파타이트에 거의 근접한 세포 증식 양상을 보여준다.

<93> 도 8은 본 발명의 실시예에 따르는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체에서 배양된 골모세포의 분화를 보여주는 그래프이다.

<94> 구체적으로, 상기 복합체에 히드록시아파타이트의 첨가량이 증가하면 골모세포의 분화도 역시 증가함을 나타낸다. 이는 상기 골모세포의 증식율 결과와 같은 증가 양상을 보인다.

<95> 상술한 바와 같은 결과 등으로부터 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말은 지르코니아와 아파타이트계 화합물의 계면 분해 반응을 효과적으로 억제하여 세라믹 소결 복합체 강도의 심한 저하를 막으면서 생체활성을 증진시켰음을 알 수 있다. 이에 따라, 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말은 상기 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체의 기지상 또는 2차상으로 사용할 수 있으며, 히드록시아파타이트 역시 세라믹 소결 복합체의 생체활성을 증진시키기 위한 2차상 또는 기지상으로 사

출원번호: 10-2004-0081110

용할 수가 있다.

<96> 여기서 재료의 바람직한 조성의 범위는, 생체활성 세라믹 소결 복합체를 적용시킬 부위가 요구하는 역학적 특성 및 생체 특성에 따라 가변적이다.

【발명의 효과】

<97> 본 발명에 따라 제조된 세라믹 소결 복합체는 생체활성의 히드록시아파타이트가 생체흡수성의 인산삼칼슘과 적당량 공존하여 우수한 생체 특성을 나타내면서도 하중을 받는 의료용 세라믹 임플란트로 응용이 가능하다.

<98> 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말을 기지상 또는 2차상으로 사용함으로써 소결 등의 공정에서 입자성장을 억제하여 고강도의 특성을 구현할 수 있고 소결 공정 도중에 지르코니아와 아파타이트계 화합물의 계면 반응을 줄일 수 있어 기지상과 2차상의 심한 계면 반응이 수반되어 물성 증진이 제약받는 경우에 효과적으로 이용될 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말; 및

아파타이트계 화합물을 포함하는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 상기 아파타이트계 화합물이 히드록시아파타이트, 옥시아파타이트, 플루오르아파타이트, 카보네이트아파타이트, 플루오르히드록시아파타이트, Sr-도핑된 히드록시아파타이트, Mg-도핑된 히드록시아파타이트, Si-도핑된 히드록시아파타이트로 이루어지는 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체.

【청구항 3】

제 1항에 있어서, 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말이 50 내지 99부피%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체.

【청구항 4】

제 1항에 있어서, 상기 아파타이트계 화합물이 1 내지 50부피%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체.

【청구항 5】

제 4항에 있어서, 상기 아파타이트계 화합물이 40부피%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체.

출원번호: 10-2004-0081110

【청구항 6】

제 1항에 있어서, 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말 중 지르코니아가 50 내지 99 부피%인 것을 특징으로 하는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체.

【청구항 7】

제 1항에 있어서, 상기 아파타이트계 화합물중 0.1 내지 60 부피부가 인산삼칼슘으로 전환된 것을 특징으로 하는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체.

【청구항 8】

지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말을 제조하는 단계;

상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말에 아파타이트계 화합물을 혼합하는 단계; 및

상기 얻은 혼합물을 소결하는 단계를 포함하는 임플란트용 생체활성 세라믹 소결 복합체의 제조 방법.

【청구항 9】

제 8항에 있어서, 상기 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말 50 내지 99부피%와 아파타이트계 화합물 1 내지 50부피%를 혼합하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

【청구항 10】

제 8항에 있어서, 지르코니아 50 내지 99 부피%를 사용하여 지르코니아-알루미나 나노 복합체 분말을 제조하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

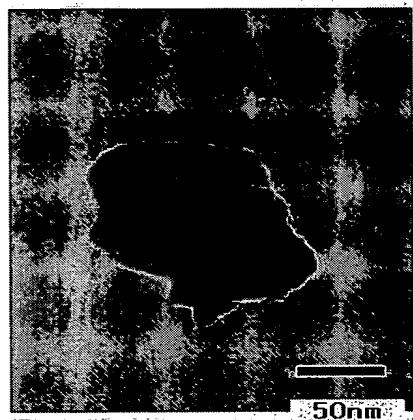
출원번호: 10-2004-0081110

【청구항 11】

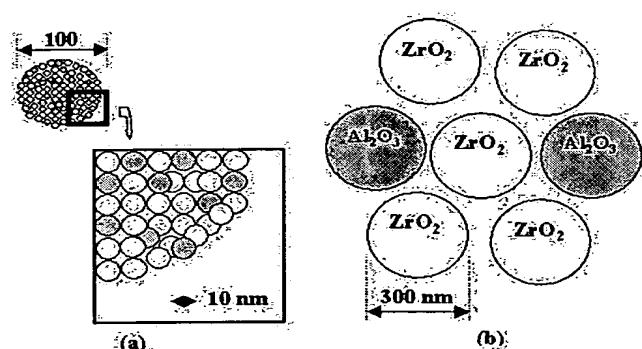
제 8항에 있어서, 상기 아파타이트계 화합물이 히드록시아파타이트, 플루오르아파타이트, 옥시아파타이트, 카보네이트아파타이트, 플루오르-히드록시아파타이트, Sr-도핑된 히드록시아파타이트, Mg-도핑된 히드록시아파타이트, Si-도핑된 히드록시아파타이트 및 이의 전구물질로 이루어지는 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

【도면】

【도 1】

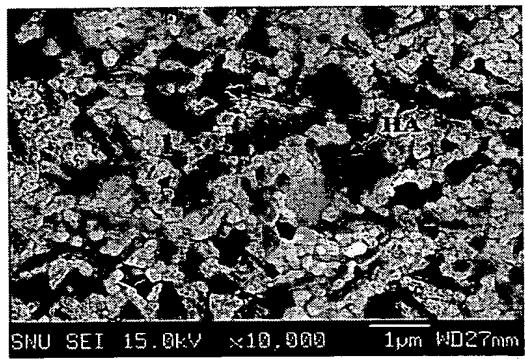


【도 2】



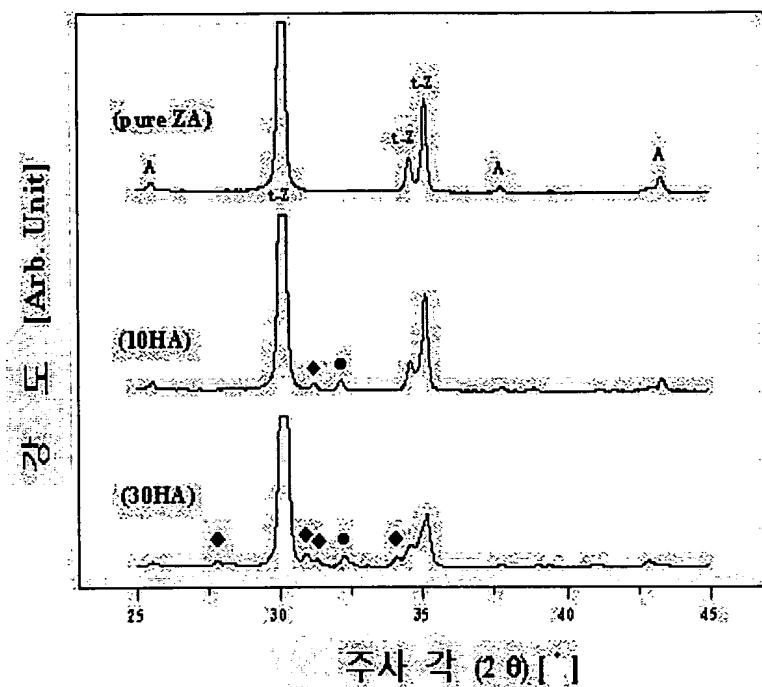
출원번호: 10-2004-0081110

【도 3】



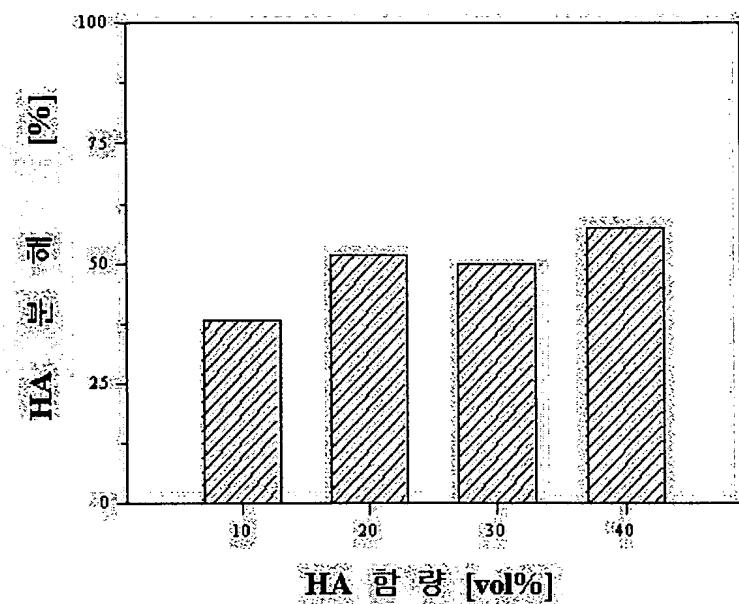
출원번호: 10-2004-0081110

【도 4a】

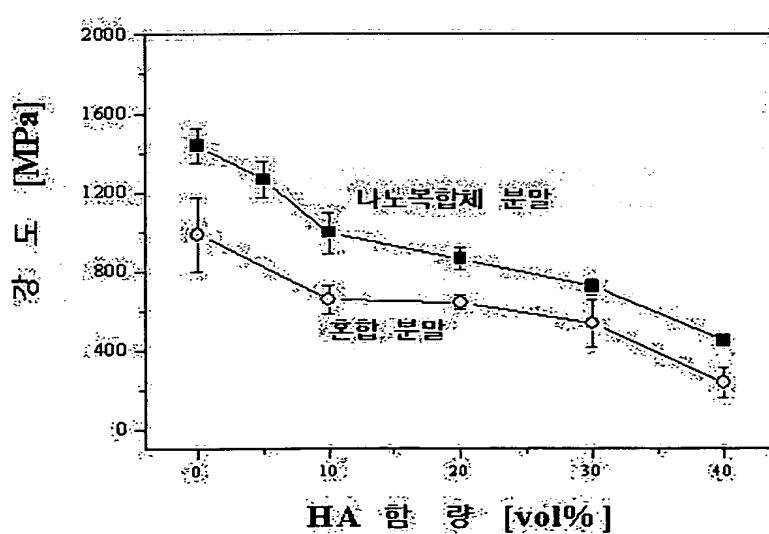


출원번호: 10-2004-0081110

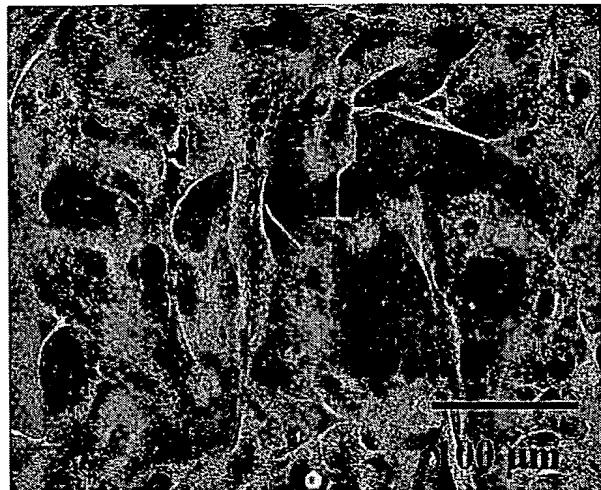
【도 4b】



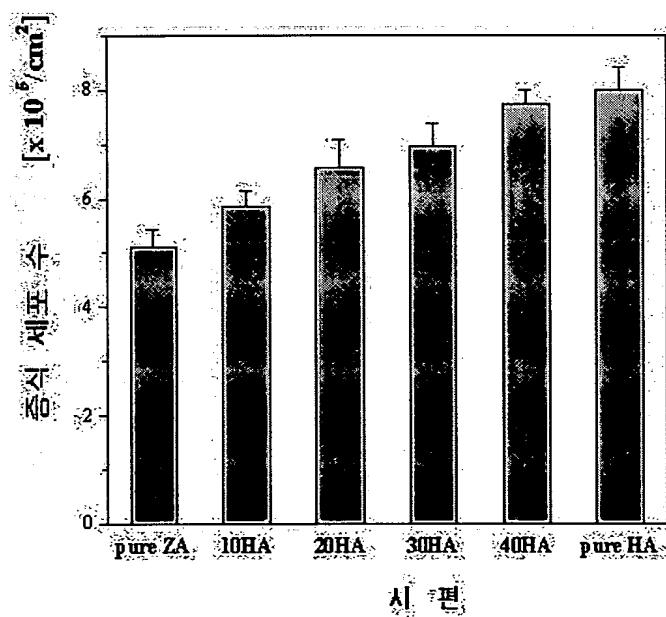
【도 5】



【도 6】



【도 7】



【도 8】

